

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer.
著者名	Lee S. et al.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol 28: 4683-4686.
目的	術前に生殖医療専門家にコンサルトすることで術後化学療法の遅延を短縮できるか検討する
研究デザイン	症例対照研究
エビデンスレベル	3b
対象患者（疾患/病態）	乳癌の術後化学療法の前に、術後卵子保存または受精卵保存を受けた患者
サンプルサイズ	154
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌の診断から術後化学療法開始までの期間
結果	術前に生殖医療専門家にコンサルトした患者群（n=35）では、手術後にコンサルトした患者群（n=58）に比べて、乳癌の診断から術後化学療法開始までの期間が平均24日短かった
結論	術前に生殖医療専門家にコンサルトすることで、早期の化学療法開始が可能
コメント	米国からの報告であり、本邦で同様のことが言えるか不明であるが、早期に生殖医療専門家にコンサルトすべきことを示唆するデータである
アブストラクト・フォーム作成者	向原 徹

CQ10 化学療法による卵巣機能低下を予防するために GnRH アゴニストの使用は勧められるか？

【推奨グレード】 C2

無月経になる率が抑制される可能性があるが、妊孕性維持についてのエビデンスはなく推奨されない。

【背景・目的】GnRH アゴニスト投与により未成熟卵胞優位の状態が成立する。これを維持して抗がん剤による卵巣毒性から卵胞を保護することが目的であり、GnRH アゴニストが抗がん剤による卵巣毒性を保護できるか否か検討した。

【解説】

化学療法開始後 1 年以内に生じる 3 ヶ月以上の無月経を chemotherapy-related amenorrhea (CRA) と呼び、その頻度は 20-100% である<sup>1)</sup>。月経が再開しなければ、早期閉経の発来 (premature ovarian failure (POF)) の状態を呈することとなる。CRA 発症の規定因子として、抗癌剤の種類、投与量、年齢が挙げられる<sup>1)</sup>。化学療法後の卵巣は皮質の線維化が生じ、原始卵胞に比べ、一次・二次卵胞数が有意に減少していることから、CRA の原因は抗がん剤による卵胞への直接的障害と考えられている。

ラットによる実験結果および初経前の女の子の方が CRA 発症率が低いという知見から、成熟卵胞に比べの未成熟卵胞の方が障害を受けにくいと推測される。そこで、近年化学療法中に GnRH アゴニストを併用して CRA 発症を軽減する試みが行われている。GnRH アゴニスト投与により、LH や FSH の分泌が低下し卵巣顆粒膜細胞の増殖が抑制、顆粒膜細胞による卵胞発育が阻害され、未成熟卵胞優位の状態が成立する。これを維持して卵胞を卵巣毒性から保護することがこの治療戦略である。

1996 年、Blumenfeld らは、GnRH アゴニスト併用療法が POF の発症率を減少させることを悪性リンパ腫の若年女性の化学療法において初めて報告した<sup>2)</sup>。乳がん領域では Recchia らが閉経前の乳癌 64 例を対象に、術後化学療法と併用して 1 年間 GnRH アゴニスト投与を行った<sup>3)</sup>。化学療法終了後 55 例 (86%) で月経が再開し、うち 1 例で正常妊娠・満期産での健常児出産を報告した。

GnRH アゴニストの併用による卵巣保護効果を明らかにするため、その後多く

のランダム化比較試験 (RCT) が行われた。GnRH アゴニストの投与期間は化学療法終了の4週間前から先行投与し、化学療法終了まで併用する。GnRH アゴニストを併用するか否かで比較した6つのRCTのメタアナリシスの結果が2011年に報告された<sup>4)</sup>。GnRH アゴニスト併用療法群は対照群に比して、月経の再開率 (オッズ比 3.46, 95%CI 1.13-10.57) と自然排卵率 (オッズ比 5.70, 95%CI 2.29-14.20) が高かったが、自然妊娠率には有意差がみられなかった。

また対象患者数281名と最多のRCTでGnRH アゴニスト併用療法は有効であるとの報告がなされた<sup>5)</sup>。「月経再開なし、血中FSH値とE2値が閉経レベル」を早発閉経と定義し、化学療法終了1年後の早発閉経率を比較した。その結果は併用療法群が8.9%、単独群が25.9% (オッズ比 0.28, 95%CI 0.14-0.59) であった。妊娠例が4例報告され、3例が併用群、1例が単独群であった。

GnRH アゴニストの併用による卵巣保護効果の報告がある一方で、2009年のASCO年次総会で報告されたZORO (n=60) では化学療法終了6ヶ月後の月経再開率は併用群が70%、対照群が56.7%と有効性は見出せなかった (p=0.284)。化学療法終了2年以内には1名を除き月経が再開し、月経再開までの期間は併用群が6.8ヶ月、対照群が6.1ヶ月とこれも両群に差がみられなかった (p=0.3.04)<sup>6)</sup>。2011年のメタアナリシス<sup>4)</sup>以降に報告された3つのRCTでは、いずれもGnRH アゴニスト併用療法に無月経率の減少効果を見出せていない<sup>7-9)</sup>。先のメタアナリシス<sup>4)</sup>についても観察期間の短いRCTを除くと、POFの予防効果に差がなくなるという批評がある<sup>10)</sup>。

ごく最近のメタアナリシス<sup>11,12)</sup>でも結論が分かれているように、GnRH アゴニストの卵巣保護の有効性については未だ結論が得られていない。ASCOのFertility Preservationに関するガイドライン<sup>13)</sup>がごく最近updateされたが<sup>14)</sup>、GnRH アゴニストの卵巣保護に関する記載は依然として臨床試験以外での使用は慎重にすべきとされている。

現在、ホルモンレセプター陰性乳がんに対するcyclophosphamideを含んだ術後化学療法にGnRH アゴニストを併用するRCT (POEMS SWOG-S0230) が進行中である。国内ではJUMOG POF (Clinical Trials. Gov Identifier: NCT00429403) が開始したが、症例の登録が進まず中止となった。

以上、化学療法施行時にGnRHアゴニストを併用すると、無月経になる率が抑制される可能性があるが、実施には未だ臨床試験レベルであることを了解していただく必要がある。妊孕性維持に関するエビデンスはなく、化学療法による卵巣機能低下を予

防するためにGnRHアゴニストの使用は推奨されない。GnRHアゴニストの卵巣毒性保護効果についてはPOF, 妊孕性維持の両面とも、観察期間を長期まで延長したRCTの結果が待たれる。

【検索式・参考にした2次資料】

PubMed で Gonadotropin-Releasing Hormone/analogs and derivatives, Infertility, Pregnancy のキーワードを用いて検索した。2013UpToDate やハンドサーチを参考にして作製した。

【参考文献】

1. Bines J, et. Al.: J Clin Oncol. 14: 1718-1729, 1996 (レビュー)
2. Blumenfeld Z : Hum reprod., 11: 1620-1626, 1996 (レベル 3b)
3. Recchia F, et al.: Anti-Cancer Drugs.13:417-424, 2002 (レベル 2c)
4. Bedaiwy MA, et al.Fertil Steril. 95:906-14, 2011 (レベル 2a)
5. Del Mastro L, et al.:JAMA. 306:269, 2011 (レベル 2b)
6. Gerber B, et al.: J Clin Oncol, 29:2334-41, 2011 (レベル 2b)
7. Munster PN, et al.: J Clin Oncol. 30:533, 2012 (レベル 2b)
8. Leonard RC, et al.:J Clin Oncol. 28:89S, 2010 (レベル 2b)
9. Elgindy EA, et al.: Obstet Gynecol. 121:78. 2013 (レベル 2b)
10. Balkenende E, et al.: Fertil Steril . 96: e155-156, 2011 (コメント)
11. Wang C, et al.: PLoS One 8(6): e66360. 2013) (レベル 2a)
12. Turner NH, et al.: Ann Oncol 24:2224-35, 2013 (レベル 2a)
13. Lee SJ, et al.: J Clin Oncol. 24:2917-31, 2006 (レビュー)
14. Loren AW et al.: J Clin Oncol. 31:2500-10, 2013 (レビュー)

## 検索式

PubMed で Gonadotropin-Releasing Hormone/analogs and derivatives のキーワードを用いて検索した。2013UpToDate やハンドサーチを参考にして作製した。

## 文献

1. Bines, J., et. al: J Clin Oncol., 14: 1718-1729, 1996.
2. Blumenfeld, Z. : Hum reprod ., 11: 1620-1626, 1996.
3. Recchia,F., et al.: Anti-Cancer Drugs., 13:417-424, 2002.
4. Bedaiwy MA, et al.Fertil Steril. 2011;95(3):906.
5. Del Mastro L, , et al.JAMA. 2011;306(3):269.
6. Gerber B, et al.: J Clin Oncol, 29:2334-41, 2011
7. Munster PN, et al: J Clin Oncol. 2012;30(5):533.
8. Leonard RC, et al:J Clin Oncol. 2010;28:89S.
9. Elgindy EA, et al: Obstet Gynecol. 2013;121(1):78.
10. Balkenende E, et al: Fertil Steril . 2011; **96**: e155-156
11. Lee SJ, et al: 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
12. Loren AW et al: J Clin Oncol. May 28. 2013 [Epub ahead of print]

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	<b>Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study.</b>
著者名	<b>Recchia F, Sica G, De Filippis S, Saggio G, Rosselli M, Rea S.</b>
雑誌名、年；巻：ページ	Anticancer Drugs. 2002 Apr;13(4):417-24.
目的	to investigate the protective effects on ovarian function, and the efficacy and tolerability of goserelin added to adjuvant chemotherapy for early breast cancer.
研究デザイン	
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	premenopausal patients with early breast cancer
サンプルサイズ	64
介入	goserelin 3.6 mg (every 28 days for 1 year
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	the addition of goserelin to adjuvant therapy of premenopausal patients with early breast cancer is well tolerated and protects long-term ovarian function.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	加藤友康

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy.
著者名	Blumenfeld, Z., I. Avivi, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Hum Reprod</u> <b>11</b> (8): 1620-1626
目的	To examine whether the concomitant administration of a gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRHa) during combination chemotherapy to young women with lymphoma may facilitate preservation of gonadal function
研究デザイン	prospective clinical protocol, case-control
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	women with lymphoma, aged 15-40 years.
サンプルサイズ	18
介入	injection of depot D-TRP6-GnRHa was administered for a maximum of 6 months starting prior to chemotherapy.
主要評価項目（エンドポイント）	resuming spontaneous ovulation and menses. Gonadal function was determined clinically, hormonally (LH, FSH, oestradiol, progesterone), and sonographically.
結果	Of the remaining 16 patients, 15 (93.7%) resumed spontaneous ovulation and menses within 3-8 months of termination of the combined chemotherapy/GnRHa co-treatment. In contrast, only seven (39%) of the 18 similarly treated patients in the control group (chemotherapy without GnRHa) resumed ovarian cyclic activity (regular menses). The other 11 experienced premature ovarian failure (POF) (61%).
結論	Out preliminary data suggest a possible significant protective effect of GnRHa co-treatment with chemotherapy from irreversible ovarian damage (POF).
コメント	乳癌で初めて GnRHa の効果を報告した
アブストラクト・フォーム作成者	加藤友康

アブストラクト・フォーム (各引用文献につき各1枚作成)

文献タイトル	Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis.
著者名	Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril. 2011;95(3):906.
目的	To determine whether gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog cotreatment with chemotherapy provides better reproductive outcomes for women at risk of premature ovarian failure (POF) as a side-effect of gonadotoxic chemotherapy.
研究デザイン	Systematic review and meta-analysis.
エビデンスレベル	
対象患者 (疾患/病態)	
サンプルサイズ	
介入	Electronic and manual searches (e.g., MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) up to January 2010 were performed to identify randomized controlled trials (RCTs) comparing GnRH cotreatment with chemotherapy alone in premenopausal women.
主要評価項目 (エンドポイント)	Incidence of POF after treatment, incidence of women with resumption of ovulation, POF after an initial normal cycle, normal cycles but abnormal markers of ovarian reserve, spontaneous occurrence of pregnancy after treatment, and time to reestablishment of menstruation; data also extracted to allow for an intention-to-treat analysis.
結果	Twenty-eight RCTs were identified, but only six met the inclusion criteria. Data were only available for the incidence of women with new onset of POF, resumption of ovulation, and occurrence of pregnancy. The incidence of POF or resumption of ovulation both demonstrated a statistically significant difference in favor of the GnRH cotreatment. The occurrence of spontaneous pregnancy showed no statistically significant difference between GnRH cotreatment and the control groups.
結論	Evidence from RCTs suggests a potential benefit of GnRH cotreatment with chemotherapy in premenopausal women, with higher rates of spontaneous resumption of menses and ovulation but not improvement in pregnancy rates. Data relating to study quality and possible bias for the majority of the outcomes in this review were not available, denoting possible selective reporting of trial data.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	加藤友康



アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial.
著者名	Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, Giordano M, Garrone O, Pronzato P, Bighin C, Levaggi A, Giraudi S, Cresti N, Magnolfi E, Scotto T, Vecchio C, Venturini M
雑誌名、年；巻：ページ	JAMA. 2011;306(3):269.
目的	
研究デザイン	The PROMISE-GIM6 (Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients-Gruppo Italiano Mammella 6) study, a parallel, randomized, open-label, phase 3 superiority trial, was conducted at 16 sites in Italy and enrolled 281 patients between October 2003 and January 2008.
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	premenopausal women with stage I through III breast cancer who were candidates for adjuvant or neoadjuvant chemotherapy.
サンプルサイズ	281,
介入	Before beginning chemotherapy, patients were randomly allocated to receive chemotherapy alone or combined with triptorelin. Triptorelin was administered intramuscularly at a dose of 3.75 mg at least 1 week before the start of chemotherapy and then every 4 weeks for the duration of chemotherapy.
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	The clinical and tumor characteristics of the 133 patients randomized to chemotherapy alone and the 148 patients randomized to chemotherapy plus triptorelin were similar. Twelve months after the last cycle of chemotherapy (last follow-up, August 18, 2009), the rate of early menopause was 25.9% in the chemotherapy-alone group and 8.9% in the chemotherapy plus triptorelin group, an absolute difference of -17% (95% confidence interval, -26% to -7.9%; P<.001). The odds ratio for treatment-related early menopause was 0.28 (95% confidence interval, 0.14 to 0.59; P<.001).
結論	The use of triptorelin-induced temporary ovarian suppression during chemotherapy in premenopausal patients with early-stage breast cancer reduced the occurrence of chemotherapy-induced early menopause.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	加藤友康

アブストラクト・フォーム (各引用文献につき各1枚作成)

文献タイトル	Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer.
著者名	Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, Xu P, Carter WB, Minton SE
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2012;30(5):533.
目的	Chemotherapy-induced amenorrhea is a serious concern for women undergoing cancer therapy. This prospective randomized trial evaluated the use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog triptorelin to preserve ovarian function in women treated with chemotherapy for early-stage breast cancer.
研究デザイン	RCT
エビデンスレベル	
対象患者 (疾患/病態)	Premenopausal women age 44 years or younger were randomly assigned to receive either triptorelin or no triptorelin during (neo)adjuvant chemotherapy and were further stratified by age (<35, 35 to 39,>39 years), estrogen receptor status, and chemotherapy regimen.
サンプルサイズ	124
介入	randomly assigned to receive either triptorelin or no triptorelin during (neo)adjuvant chemotherapy
主要評価項目 (エンドポイント)	the resumption of menses and serial monitoring of follicle-stimulating hormone (FSH) and inhibin A and B levels.
結果	Targeted for 124 patients with a planned 5-year follow-up, the trial was stopped for futility after 49 patients were enrolled (median age, 39 years; range, 21 to 43 years); 47 patients were treated according to assigned groups with four cycles of adriamycin plus cyclophosphamide alone or followed by four cycles of paclitaxel or six cycles of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide. Menstruation resumed in 19 (90%) of 21 patients in the control group and in 23 (88%) of 26 in the triptorelin group (P= .36). Menses returned after a median of 5.8 months (range, 1 to 19 months) after completion of chemotherapy in the triptorelin versus 5.0 months (range, 0 to 28 months) in the control arm (P= .58). Two patients (age 26 and 35 years at random assignment) in the control group had spontaneous pregnancies with term deliveries. FSH and inhibin B levels correlated with menstrual status.
結論	When stratified for age, estrogen receptor status, and treatment regimen, amenorrhea rates on triptorelin were comparable to those seen in the control group.
コメント	リュープリンの抑制効果なし
アブストラクト・フォーム作成者	加藤友康

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial.
著者名	Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, Abou-Setta AM
雑誌名、年；巻：ページ	Obstet Gynecol. 2013;121(1):78.
目的	To estimate the effectiveness of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues cotreatment in preventing chemotherapy-induced amenorrhea in young breast cancer patients undergoing cyclophosphamide-based chemotherapy.
研究デザイン	RCT
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	One hundred hormone-insensitive breast cancer participants (aged 18-40 years)
サンプルサイズ	100
介入	Fifty women ready for early chemotherapy were randomized to receive either chemotherapy alone (arm I) or chemotherapy after downregulation (estradiol less than 50 pg/mL) by GnRH antagonist and agonist (arm II). Then, GnRH antagonist was discontinued and agonist was continued until the end of chemotherapy. When chemotherapy was to start later than 10 days after study inclusion, 50 women were randomized to receive either chemotherapy alone (arm III) or chemotherapy after downregulation with GnRH agonist (arm IV).
主要評価項目（エンドポイント）	Resumption of menstruation at 12 months after end of chemotherapy was the primary outcome. Postchemotherapy hormonal and ultrasound changes were secondary outcomes.
結果	Twelve months after termination of chemotherapy, there were no differences in menstruation resumption rates between GnRH-treated patients and control group individuals in either early (80% in arms I and II, risk ratio 1, 95% confidence interval 0.7-.32; P=1.00) or delayed chemotherapy groups (80% and 84% in arms III and IV, risk ratio 0.95, 95% confidence interval 0.73-1.235; P=.71). There were no differences in hormonal and ultrasound markers between GnRH analogue users and control group individuals. The use of GnRH analogue cotreatment did not predict independently the odds of menstruating at 12 months.
結論	GnRH analogue cotreatment does not offer a significant protective effect on ovarian function in patients treated by cyclophosphamide-based chemotherapy.
コメント	卵巣抑制の効果が早い GnRH アンタゴニストを使っても、効果に差なし
アブストラクト・フォーム作成者	加藤友康

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	The OPTION trial of adjuvant ovarian protection by goserelin in adjuvant chemotherapy for early breast cancer
著者名	Leonard RC, Adamson D, Anderson R, et al
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2010;28:89S.8suppl 15; abstr590)
目的	
研究デザイン	RCT
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	preliminary data did not demonstrate a clear benefit of treatment with goserelin throughout adjuvant chemotherapy; the rate of resumption of menses was similar for women who did and did not receive ovarian suppression
結論	
コメント	効果なし, preliminary data
アブストラクト・フォーム作成者	加藤友康

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer.
著者名	Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol 1996 ; 14 : 1718—1729
目的	
研究デザイン	
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	
コメント	chemotherapy-related amenorrheaの定義
アブストラクト・フォーム作成者	加藤友康

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	
著者名	
雑誌名、年；巻：ページ	
目的	
研究デザイン	
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	

## CQ11 化学療法終了直後の患者に、妊娠は勧められるか

### 【推奨グレード】 C1

化学療法終了直後の妊娠が出生児、および周産期予後に与える影響は明らかではないが、化学療法終了から妊娠まで少なくとも 6 ヶ月程度の期間をあけることが望ましく、妊娠時は慎重な周産期管理が必要である。

### 【背景・目的】

化学療法終了直後に妊娠成立した場合の児および周産期予後へ与える影響につき、文献に基づき検討する。

### 【解説】

出生児および周産期予後に与える影響を考慮する場合、ヒトにおいて原始卵胞が排卵にいたるまでの期間を勘案して化学療法終了から 4-6 ヶ月の期間をあけるのが望ましい。げっ歯類を用いた実験では、シクロホスファミドを投与後排卵までの期間が 9 週以内の場合は奇形率が有意に高く、12 週以降では減少することが示されており、このような影響は薬剤の種類によっても異なる可能性がある<sup>(1)</sup>。また、化学療法あるいは放射線療法後 1 年以内の妊娠では、生殖細胞の異常に起因すると考えられる異常は増加を認めなかったが、治療に起因する子宮・ホルモン環境の悪化に伴うと考えられる異常（早産、低出生体重児）の増加を認めたという報告<sup>(2)</sup>もある。

乳がんの既往歴を持つ妊婦を対象としたコホート研究では、早産、低出生体重児、児奇形のリスクが増加するというもの<sup>(3)</sup>と、健康な集団と変わらないというもの<sup>(4)</sup>があり、一定の見解に至っていない。いずれの報告においても死産、新生児死亡に関しては健康な集団と変わらないとしている。これらの検討には化学療法、放射線療法の有無、妊娠までの期間や病期、病理診断などの因子が考慮されていない等の問題があり、そのことが結果の相違に関係している可能性がある。

### 【検索式・参考にした 2 次資料】

ご記入ください

【参考文献】

- 1) Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:3355-3377.
- 2) Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987;60:1143-1150.
- 3) Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006;3:e336.
- 4) Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Norgard B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:142-146.



検索語句

Breast cancer, pregnancy, chemotherapy

文献1 アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	The European Society of Breast Cancer Specialists recommendation for the management of young women with breast cancer EUSOMA による若年乳癌患者の管理指針
著者名	Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delalogue S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Herbeck N
雑誌名、年；巻：ページ	European Journal of Cancer 2012; 48: 3355-3377
目的	
研究デザイン	乳癌患者の取り扱いに対する専門家の意見を集約したもの。
エビデンスレベル	各トピックスにつき可能なものに関してはエビデンスレベルを記載し記述している。 引用部分に関しては下記
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	化学療法後妊娠までは 4-6 ヶ月の期間をあけるのが望ましい。 (レベル VI)
結論	
コメント	乳癌患者の取り扱いに対する専門家の意見を集約したもの。 各トピックスにつき可能なものに関してはエビデンスレベルを記載し記述している。
アブストラクト・フォーム作成者	原田美由紀

文献2 アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group.
著者名	Mulvihill JJ, McKeen EA, Zarrabi MH
雑誌名、年；巻：ページ	Cancer 1987; 60(5): 1143-50.
目的	妊娠前の化学療法、放射線療法は、妊娠予後と関連するかを検討する。
研究デザイン	観察研究
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	化学療法、放射線療法終了後の妊娠（癌腫は問わない）。周産期、出生児の予後につき担当医あるいは患者自身に問い合わせる調査。
サンプルサイズ	50 妊娠
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	自然流産、早産あるいは低出生体重、死産、児奇形
結果	<p>治療終了から妊娠までの期間の中央値（範囲）は 27 (2-104)ヶ月。異常な妊娠予後の内訳と妊娠全体に占める割合は以下の通り。自然流産 5(10%)、早産あるいは低出生体重 7(14%)、死産 2(4%)、大奇形 3(6%)、小奇形 3(6%)。大奇形はいずれも生殖細胞の異常に基づくものではなかった。</p> <p>異常な結果に終わった 20 例のうち、治療の詳細が明らかになった 17 例のうち放射線療法のみ 3 例、化学療法のみ 4 例、放射線＋化学療法 10 例。</p> <p>17 例のうち 7 例は治療終了後 1 年以内の妊娠であった。</p>
結論	治療終了から 1 年以内の妊娠では妊娠、周産期、出生児の異常が増加する可能性がある。しかしこれらは配偶子そのものに治療が与えた影響ではなく、治療直後ということに起因する子宮やホルモン因子の異常によるのではないか。
コメント	N が少ない、自己申告によるデータ収集なので選択バイアスがかかっている可能性がある等の問題点が多い。しかし、データの集まった症例に関しては、治療の詳細まで明らかにしているという点では希少な研究である。
アブストラクト・フォーム作成者	原田美由紀

文献3 アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Birth outcome in women with previously treated breast cancer-a population-based cohort study from Sweden
著者名	Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L
雑誌名、年；巻：ページ	PLoS Medicine 2006;3:e336.
目的	浸潤乳癌に対し手術歴のある妊婦において、周産期、新生児のリスクが上がるか否かを検討する
研究デザイン	スウェーデンの30年間のデータベースを用いたコホート研究
エビデンスレベル	IVa
対象患者（疾患/病態）	単胎妊娠 浸潤乳癌に対し手術歴のある妊婦（ただし治療後初回の妊娠のみ含む）手術から妊娠までの期間の中央値が37カ月（範囲7-163） 対照（それ以外の妊婦）
サンプルサイズ	331/ 対照 2870518
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	周産期の合併症（分娩時出血、分娩時合併症、器械的分娩、帝王切開） 児合併症（早産、死亡、出生時体重、アプガースコア、分娩時外傷、奇形）
結果	分娩時合併症 OR 1.5 (95%CI1.20-1.90) 帝王切開 OR1.26 (1.00-1.66) 32週以前の早産 OR 3.20 (1.70-6.03) 1500g未満の低出生体重 OR 2.86 (1.41-5.78) 奇形 OR 1.68 (1.11-2.54)
結論	浸潤乳癌に対し手術歴のある妊婦の大半は何の問題もなく出産にいたるが、一般集団に比し、周産期、児合併症が高いことが指摘されたので、慎重な周産期管理が必要である。
コメント	治療後から妊娠までの期間のばらつきが大きいこと、また化学療法、放射線療法等の有無に基づくサブ解析等がないこと、30年間のデータであるため、治療法などがその間に変化していること、等が問題点として挙げられる。
アブストラクト・フォーム作成者	原田美由紀

文献4 アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Birth outcome in women with breast cancer
著者名	Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Norgard B, Lash TL, Rothman KJ, Sorensen HT.
雑誌名、年；巻：ページ	Br J Cancer 2006; 94: 142-146
目的	乳癌と関連した周産期合併症が上がるか否かを検討する
研究デザイン	デンマークの30年間のデータベースを用いたコホート研究
エビデンスレベル	IVa
対象患者（疾患/病態）	単胎妊娠 浸潤癌治療後最初の妊娠（group1）あるいは妊娠中の乳癌（group2）あるいは産後2年以内の乳癌（group3）
サンプルサイズ	（今回のCQと関連するgroup1について） 乳癌 216/一般 10453
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	早産 低出生体重 死産 奇形
結果	いずれも一般集団と比し有意差なし。 （データを示していないが）手術のみと他の治療法も併用した群とに分けて検討しても同様の結果だった。
結論	浸潤乳癌に対し治療歴のある妊婦は一般集団と同程度の周産期リスクであった。
コメント	前出の文献と逆の結果 治療後から妊娠までの期間の検討がないこと、30年間のデータであるため治療法などがその間に変化していること、等が問題点として挙げられる。
アブストラクト・フォーム作成者	原田美由紀